



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Das Kolitis-assoziierte kolorektale Karzinom: Epidemiologie, Pathogenese und Früherkennung

Scharl, Michael ; Biedermann, Luc ; Rogler, Gerhard

Abstract: Colitis-associated colorectal carcinoma (CRC) accounts for about 5% of all CRC and the risk for CRC in inflammatory bowel disease (IBD) patients - according to older meta-analyses - is slightly increased when compared to normal population. Effective anti-inflammatory therapy seems to decrease this risk. Main risk factors for colitis-associated CRC are pancolitis, duration of colitis and presence of primary sclerosing cholangitis. In contrast to sporadic CRC, a characteristic adenoma-carcinoma sequence in the pathogenesis of colitis-associated CRC cannot be found. Nevertheless, numerous cell and gene defects occur. Reactive oxygen species also seem to play a pivotal role in the pathogenesis of colitis-associated CRC. Particularly patients with chronically active pancolitis should undergo regular surveillance colonoscopy, since prognosis of colitis-associated CRC is poor.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001548>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-105069>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Scharl, Michael; Biedermann, Luc; Rogler, Gerhard (2014). Das Kolitis-assoziierte kolorektale Karzinom: Epidemiologie, Pathogenese und Früherkennung. *Praxis*, 103(3):149-154.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001548>

**Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Department für Innere Medizin,
Universitätsspital Zürich**

**PD Dr. med. Michael Scharl, Dr. med. Luc Biedermann, Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard
Rogler**

**Das Kolitis-assoziierte Kolorektale Karzinom: Epidemiologie, Pathogenese und
Früherkennung**

**The Colitis-associated Colorectal Carcinoma: Epidemiology, Pathogenesis and
Surveillance**

Abkürzungen

CED, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, CU, Colitis ulcerosa; KRK, kolorektales Karzinom; MC, Morbus Crohn; PSC, primär sklerosierende Cholangitis; ROS, reaktive Sauerstoffspezies.

Zusammenfassung

Das Kolitis-assoziierten kolorektalen Karzinoms (KRK) ist für rund 5 % aller KRK verantwortlich und das Erkrankungsrisiko ist bei einem Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) gegenüber der Normalbevölkerung – zumindest nach älteren Analysen - gering erhöht. Eine effektive anti-entzündliche Therapie scheint dieses Risiko zu reduzieren. Als Hauptrisikofaktoren gelten die Entzündung des gesamten Dickdarmes (Pankolitis), die Dauer der chronischen Darmentzündung sowie das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis. Im Gegensatz zum sporadischen KRK existiert beim Kolitis-assoziierten KRK keine charakteristische Adenom-Karzinom-Sequenz. Nichtsdestotrotz können zahlreiche Zell- bzw. Gendefekte auch in der Pathogenese des Kolitis-assoziierten KRK nachgewiesen werden. Zudem spielen reaktive Sauerstoffspezies eine wichtige Rolle bei der Entstehung. Insbesondere bei Patienten mit Pankolitis sollten Vorsorgekoloskopien durchgeführt werden, da die Prognose des Kolitis-assoziierten KRK insgesamt schlecht ist.

Colitis-associated colorectal carcinoma (CRC) accounts for about 5 % of all CRC and the risk for CRC in inflammatory bowel disease (IBD) patients – according to older meta-analyses - is slightly increased when compared to normal population. Effective anti-inflammatory therapy seems to decrease this risk. Main risk factors for colitis-associated CRC are pancolitis, duration of colitis and presence of primary sclerosing cholangitis. In contrast to sporadic CRC, a characteristic adenoma-carcinoma sequence in the pathogenesis of colitis-associated CRC cannot be found. Nevertheless, numerous cell and gene defects occur. Reactive oxygen species also seem to play a pivotal role in the pathogenesis of colitis-associated CRC. Particularly patients with chronically active pancolitis should undergo regular surveillance colonoscopy, since prognosis of colitis-associated CRC is poor.

Le carcinome colorectal (CCR) associé à une colite est responsable pour environ 5 % des CCR et le risque de contracter une maladie pour un patient atteint d'une maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est env. Une thérapie anti-inflammatoire efficace semble réduire ce risque. L'inflammation qui touche le côlon en entier (pancolite), la durée de l'inflammation intestinale chronique ainsi que l'existence cholangitis sclérotique primaire (PSC) comme facteurs de risque majeur. Contrairement au CCR sporadique, en cas de CCR associé à une

colite, il n'existe pas de séquence adénome-carcinome caractéristique. Néanmoins, maintes défauts cellulaires respectivement génétiques peuvent être décelés dans la pathogénèse d'un CRC associé à une colite. Une coloscopie préventive serait indiquée notamment pour les patients souffrant d'une pancolite.

Schlüsselwörter

Kolitis-assoziiertes kolorektales Karzinom, Colitis ulcerosa, chronisch-entzündliche Darmerkrankung

Colitis-associated colorectal carcinoma, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease

carcinome colorectal associé à une colite, carcinome, colite ulcéreuse, maladies inflammatoires chroniques

Einleitung

Mit rund 1'600'000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr ist das kolorektale Karzinom (KRK) eine der häufigsten Tumorerkrankungen weltweit. Alleine in der Schweiz erkranken jährlich rund 4'000 Menschen und die Zahl der jährlichen Todesfälle beträgt etwa 1'500. Während rund 85 % der KRK sporadisch auftreten, stehen rund 10 % in Zusammenhang mit einem genetischen Syndrom. Etwa 5 % der KRK entstehen auf dem Boden einer chronischen Darmentzündung. Hierbei sind insbesondere die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit ihren Hauptformen, Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) zu nennen.

Bei der CU handelt es sich um eine kontinuierliche Entzündung des Dickdarmes, welche im Rektum beginnt und nach oral aufsteigt. Die Entzündung ist hierbei auf die Schleimhaut begrenzt. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim MC um eine transmurale, diskontinuierliche Entzündung des gesamten Gastrointestinaltraktes, welche alle Schichten der Darmwand betrifft. Oftmals kann mit den gängigen Therapeutika keine komplette Entzündungskontrolle erreicht werden. Dies führt zu einem andauernden Epithelschaden der Darmschleimhaut und folglich zu einer kontinuierlichen Aktivität von Reparaturmechanismen, da der Epithelzelluntergang durch eine übermässige Proliferation der noch erhaltenen Schleimhaut kompensiert werden muss. In letzter Konsequenz entsteht gelegentlich somit eine unkontrollierte Hyperproliferation des Epithels, welche schliesslich in einem manifesten KRK münden kann.

KRK-Risiko bei chronischer Darmentzündung

Hieraus wird ersichtlich, dass die chronische Entzündung der Darmschleimhaut einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung des Kolitis-assoziierten KRK darstellt (1). Das Risiko, ein KRK zu entwickeln ist umso höher, je länger ein Patient an einer chronischen, insbesondere chronisch-aktiven, Darmentzündung leidet. Bei Patienten, welche weniger als 7 Jahre an CU leiden, ist das Entartungsrisiko unwesentlich erhöht. Ab 7 Jahren Erkrankungsdauer steigt das Karzinomrisiko pro Jahr um etwa 0.5 – 1.0 % wenn eine fortdauernde Entzündung besteht, wie ältere Studien belegen. In einer 2001 publizierten Metaanalyse, welche 54'478 Patienten untersuchte, lag das kumulative Karzinomrisiko für eine CU-Patienten bei 2 % nach 10 Jahren, 8 % nach 20 Jahren und 18 % bei 30 Jahren. Das durchschnittliche Erkrankungsrisiko eines CU-Patienten für ein KRK lag bei 3.7 % (2). In einer 2012 publizierten Metaanalyse lag das Karzinomrisiko nur noch bei 0.4% nach 10 Jahren sowie

bei 1.1 – 5.3 % nach 20 Jahren. Das durchschnittliche Karzinomrisiko lag nur noch bei 1.6 % (3). Ein abnehmendes Karzinomrisiko konnte ebenfalls in einer Vielzahl anderer Studien gezeigt werden (Abbildung 1). Verantwortlich hierfür ist vermutlich eine bessere Kontrolle der Entzündungsaktivität durch neue, anti-inflammatorisch wirksame Medikamente sowie möglicherweise unterschiedliche Kolektomieraten in verschiedenen Ländern. Allerdings bleibt zu bedenken, dass das Risiko eines CU Patienten, an einem KRK zu erkranken, etwas höher liegt als in der Normalbevölkerung, wobei das Risiko deutlich ansteigt bei lang-dauernder, extensiver Erkrankung mit hoher entzündlicher Aktivität. Bei dauerhaft entzündungsfreier Darmschleimhaut dürfte hingegen kein erhöhtes KRK-Risiko bestehen.

Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten eines Kolitis-assoziierten KRK sind die Ausdehnung der Kolitis, der histologische Schweregrad der Kolitis, das Auftreten einer begleitenden primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) sowie ein männliches Geschlecht (2-5). Als weitere Risikofaktoren, die auch in der Risikostratifizierung für die Surveillance berücksichtigt werden, gilt eine positive Familienanamnese sowie das Vorhandensein von Pseudopolypen in der Koloskopie. Letztere sind zwar selbst nicht direkte Vorläuferläsionen eines potentiellen Malignomes, jedoch Surrogat einer vorangehenden ausgeprägten inflammatorischen Aktivität. Bei Patienten mit einer Pankolitis beträgt das Karzinomrisiko rund 5.4 %, wohingegen Patienten mit einer ausschliesslich auf das Rektum begrenzten Entzündung kein erhöhtes Entartungsrisiko aufweisen (2). Das Risiko, ein KRK zu entwickeln ist auch bei MC-Patienten mit Kolonentzündung, ähnlich wie bei der CU, signifikant erhöht (6), weshalb bei diesen Patienten - als Faustregel gilt ein inflammatorischer Befall von mindestens einem Drittel des Kolons - trotz der unzureichenden Datenlage eine der CU analoge Surveillance empfohlen wird

Pathogenese

Für die Pathogenese des Kolitis-assoziierten KRK Somit dürfte die durch das andauernde Entzündungsgeschehen stimulierte Epithelproliferation, verteilt über den gesamten Darm, eine wichtige Rolle spielen. Hierzu passen auch Beobachtungen, dass bei CED-Patienten die neoplastischen Läsionen meist in entzündlich-veränderten Arealen der Darmschleimhaut entstehen und dass das Kolitis-assoziierte KRK meist aus multifokalen dysplastischen Läsionen

entsteht, wohingegen das sporadische Kolonkarzinome im Normalfall von 1-2 dysplastisch veränderten Schleimhautregionen ausgeht (7).

Im Gegensatz zum sporadischen Kolonkarzinom existiert beim Kolitis-assoziierten KRK eine charakteristische Adenom-Karzinom-Sequenz nicht. Nichtsdestotrotz können zahlreiche Zell- bzw. Gendefekte, welche für die Entstehung eines sporadischen Kolonkarzinoms entscheidend sind, auch in der Pathogenese des entzündungs-assoziierten Kolonkarzinoms nachgewiesen werden (8). Hierzu zählen Mutationen in Tumorsuppressorgenen, wie etwa p53 oder dem APC-Gen, welche schliesslich zu einem Funktionsverlust der betroffenen Proteine führen. Zudem treten charakteristischerweise Chromosomeninstabilitäten, Mikrosatelliteninstabilitäten sowie DNA-Hypermethylierungen auf (9-13). Im Gegensatz zum sporadischen Kolonkarzinom können bei CU-Patienten derartige genetische Veränderungen häufig schon vor dem Auftreten einer Dysplasie oder eines Karzinoms in der entzündeten Schleimhaut nachgewiesen werden (13, 14). Dies zeigt, dass solche Veränderungen nicht zwangsläufig zur Karzinomentstehung führen müssen und macht es somit umso schwerer, sowohl die relevanten Veränderungen bei den Patienten zu diagnostizieren, als auch potentiell einschneidende klinische Konsequenzen (wie etwa die Indikation zur Kolektomie) hieraus zu ziehen.

Eine weitere wichtige Rolle in der Karzinomgenese dürften reaktive Sauerstoffspezies (ROS) spielen, welche im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion übermässig entstehen und von Zellen des Immunsystems gebildet werden. Die ROS verursachen Zellschädigungen welche die Karzinomentstehung begünstigen (15). Ursächlich dürfte hierbei sein, dass ROS metabolische Prozesse beeinflussen, welche DNA, RNA, Proteine, Lipide, DNA-Reparaturmechanismen sowie die Zellhomöostase hinsichtlich Zellproliferation und Zelltod regulieren (15).

Aktuelle Untersuchungen zeigen einen Einfluss der intestinalen Bakterienflora auf die Pathogenese des Kolitis-assoziierten KRK. In Mausmodellen konnte nachgewiesen werden, dass bestimmte Bakterienstämme, für die Induktion einer Kolitis, das Ausmass der Kolitis sowie die Entstehung und Anzahl der Kolontumore entscheidend ist (16). Es wurde gezeigt, dass sich das intestinale Mikrobiom nach dem Beginn einer Kolitis spontan verändert und die Kolonisation der Tiere mit bestimmten Bakterienstämmen schliesslich zur Manifestation eines invasiven Kolonkarzinoms führt (17). Weiterhin wurde nachgewiesen, dass ein entzündungs-bedingter Schaden der Darmschleimhaut zu einer erhöhten Translokation von Bakterien und schliesslich zu einem verstärkten Tumorwachstum führt (18). Neuere Daten sprechen dafür, dass die

Transplantation einer bestimmten, intestinalen Mikrobiota das Risiko der Karzinomentstehung bei Mäusen entweder erhöhen oder erniedrigen kann (Abbildung 2) (19).

Überwachung

Generell nimmt man zwar an, dass das Risiko eines Kolitis-Patienten, an einem KRK zu sterben, durch Vorsorgekoloskopien reduziert werden kann. Hierfür konnte in einem Cochrane Database Review von 2006 kein eindeutiger Nachweis erbracht werden. Jedoch wurde geschlussfolgert, dass das KRK durch die Vorsorgeuntersuchungen zu einem früheren, also in einem noch weniger fortgeschrittenem Stadium erkannt wird, was letztlich die Prognose der betroffenen Patienten im Gegensatz zu den Patienten ohne Vorsorgeuntersuchungen verbessern dürfte (20).

Gemäss den aktuellen Richtlinien der europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO) wird daher empfohlen, bei allen Kolitis-Patienten eine komplette Ileokoloskopie 8-10 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome – nicht der Diagnosestellung! – durchzuführen. Findet sich bei dieser Untersuchung keine Entzündung und ist der Patient in der Niedrigrisiko-Gruppe (keine Familienanamnese für KRK, keine Pseudopolypen, wenig Schübe, keine PSC) kann in der Folge alle 3-4 Jahre eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten mit ausgedehnter Kolitis in der Hochrisikogruppe (positive Familienanamnese für KRK, chronisch aktive Erkrankung, entzündliche Pseudopolypen) sollte nach dieser ersten Vorsorgeuntersuchung alle ein bis zwei Jahre eine erneute Kontrolle durchgeführt werden bis einschliesslich 20 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome. Anschliessend sollte dauerhaft abhängig vom Risikoprofil mit den genannten Faktoren alle 1-4 Jahre kontrolliert werden (21). Bei Patienten mit persistenter linksseitiger Kolitis in der ersten Kontrolle sollte die zweite Kontrolluntersuchung 20 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome stattfinden. Bei Kolitis-Patienten mit begleitender PSC treten die ersten KRK im Mittel rund 2.9 Jahre nach dem ersten Auftreten von Kolitis-Symptomen auf (22). Daher sollte bei diesen Patienten die erste Koloskopiekontrolle durchgeführt werden, sobald die Kolitis und die PSC diagnostiziert wurden unabhängig von Aktivität und Ausdehnung der Kolitis. In der Folge sollte dann engmaschig (mindestens jährlich) kontrolliert werden.

Als wichtig für eine effiziente Vorsorgekoloskopie werden derzeit die Anzahl an Biopsien, welche entnommen wurden, sowie die Untersuchungszeit betrachtet. Wo verfügbar sollte eine sogenannte Chromoendoskopie durchgeführt werden, d.h. die Darmschleimhaut sollte mit Farbstoffen wie Indigokarmin eingesprüht werden, um flache Läsionen besser sehen zu können. Zudem sollte der Darm optimal vorbereitet sein, ansonsten ist eine Wiederholung notwendig. Um eine sinnvolle makroskopische Einschätzung der Schleimhaut gewährleisten zu können, sollte die Koloskopie zudem während einer Remissionsphase stattfinden (23). Aus allen makroskopisch verdächtigen Arealen sollten gezielt Biopsien entnommen werden. Zudem sollten, um dysplastische und /oder neoplastische Areale zu identifizieren, alle 4 cm – 6 cm aus allen Quadranten Biopsien auch aus nicht verdächtigen Arealen entnommen werden.

Falls in der histopathologischen Untersuchung der Biopsien eine Dysplasie entdeckt wurde, muss eine Zweitmeinung bei einem erfahrenen Pathologen eingeholt werden. Das Risiko eines KRK ist in Regionen mit niedrig-gradigen Dysplasien mindestens 9-fach erhöht (24). Falls die Diagnose bestätigt wird, muss das Karzinomrisiko mit dem Patienten besprochen werden. Idealerweise sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden. Alternativ ist auch eine engmaschige Kontrolle mit Koloskopien alle 3 Monate möglich. Falls eine hoch-gradige Dysplasie diagnostiziert wird, sollte direkt eine Kolektomie erfolgen (25).

Prognose

Patienten mit einem Kolitis-assoziierten KRK sind generell jünger, weisen häufiger mehrere Tumorerkrankungen auf und haben häufiger muzinöse oder Siegelringzellkarzinome als Patienten mit sporadischem KRK (26). Zudem wird das Kolitis-assoziierte KRK häufig erst in späteren Stadien entdeckt (wenn keine Screening Untersuchungen stattfinden), was zu einer schlechteren Prognose führt. Rund 70 % der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen auf und die 5-Jahresüberlebensrate liegt zwischen 19 – 55 % (26, 27).

Key messages

Das Risiko eines Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken ist gegenüber der Normalbevölkerung gering erhöht, sofern keine Vollremission erreicht werden kann. Bei dauerhaft entzündungsfreier Darmschleimhaut dürfte hingegen kein erhöhtes KRK-Risiko bestehen.

Die Hauptrisikofaktoren eines Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken sind Pankolitis, Dauer der chronischen Darmentzündung, die histologische Entzündungsaktivität sowie eine begleitende primär sklerosierende Cholangitis.

Für die Pathogenese der Kolitis-assoziierten kolorektalen Karzinoms spielen Zell- bzw. Gendefekte, wie Mutationen in Tumorsuppressorgenen, Chromosomeninstabilitäten, Mikrosatelliteninstabilitäten sowie DNA-Hypermethylierungen, aber auch reaktive Sauerstoffspezies sowie die intestinale Mikrobiota eine wichtige Rolle.

Insbesondere bei Patienten mit Pankolitis sollten engmaschige Kontrollkoloskopien, also nach einer ersten kompletten Ileokoloskopie 8-10 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome im Folgenden alle 1-2 Jahre, durchgeführt werden, da die Prognose des Kolitis-assoziierten KRK insgesamt schlecht ist.

Lernfragen

1. Was sind die Hauptrisikofaktoren für ein kolorektales Karzinom bei einem Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (mehrere Antworten richtig):

A: Pankolitis

B: Dauer der chronischen Darmentzündung

C: histologische Entzündungsaktivität

D: isolierte Proktitis

E: begleitende primär sklerosierende Cholangitis

Antworten A, B, C und E sind richtig

2. Welche Einflüsse spielen für die Pathogenese des Kolitis-assoziierten kolorektalen Karzinoms eine wichtige Rolle (mehrere Antworten richtig):

A: Mutationen in Tumorsuppressorgenen

B: Chromosomeninstabilitäten

C: Mikrosatelliteninstabilitäten

D: charakteristische Adenom-Karzinom Sequenz

E: Reaktive Sauerstoffspezies

Antworten A, B, C und E sind richtig.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Michael Scharl, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Department für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz. Telefon: +41-44-255-9519, Fax: +41-44-255-9497, E-mail: michael.scharl@usz.ch

Bibliographie

1. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G7-17
2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526-535
3. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012
4. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126:451-459
5. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut.* 1997;41:522-525
6. Korelitz BI. Crohn's colitis versus ulcerative colitis: should surveillance for dysplasia and cancer differ? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:144-145
7. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011;140:1807-1816
8. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:553-571

9. Willenbacher RF, Aust DE, Chang CG, et al. Genomic instability is an early event during the progression pathway of ulcerative-colitis-related neoplasia. *Am J Pathol.* 1999;154:1825-1830
10. Redston MS, Papadopoulos N, Caldas C, et al. Common occurrence of APC and K-ras gene mutations in the spectrum of colitis-associated neoplasias. *Gastroenterology.* 1995;108:383-392
11. Burmer GC, Rabinovitch PS, Haggitt RC, et al. Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology.* 1992;103:1602-1610
12. Fleisher AS, Esteller M, Harpaz N, et al. Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1. *Cancer Res.* 2000;60:4864-4868
13. Sato F, Harpaz N, Shibata D, et al. Hypermethylation of the p14(ARF) gene in ulcerative colitis-associated colorectal carcinogenesis. *Cancer Res.* 2002;62:1148-1151
14. Thorsteinsdottir S, Gudjonsson T, Nielsen OH, et al. Pathogenesis and biomarkers of carcinogenesis in ulcerative colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:395-404
15. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:276-285
16. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:390-407
17. Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science.* 2012;338:120-123

18. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature*. 2012;491:254-258
19. Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest*. 2013;123:700-711
20. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006:CD000279
21. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013;7:1-33
22. Choi PM, Nugent FW, Rossi RL. Relationship between colorectal neoplasia and primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1707-1709
23. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy*. 2006;38:456-460
24. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:657-668
25. Rogler G. Inflammatory bowel disease cancer risk, detection and surveillance. *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 2:48-54
26. Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:802-808

27. Kavanagh DO, Carter MC, Keegan D, et al. Management of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Techniques in coloproctology. 2013

Abbildungen/Tabellen:

Abbildung 1: Das kumulative Risiko eines Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.

Abbildung 2: Die Pathogenese des Kolitis-assoziierten kolorektalen Karzinoms.